LES HORMONES STEROIDES

La famille des stéroïdes englobe :

- *Le cholestérol*
- *La vitamine D*
- *Les sels biliaires*
- *Les hormones stéroïdes.*

Ils dérivent tous du même précurseur qui est le cholestérol.

⇨ *Les prostaglandines, sont des composants à **caractère stéroïde** (= ne dérivent pas du cholestérol mais agissent comme des stéroïdes).*

Les hormones stéroïdes :

- *Molécules à caractère lipidique (Car elles sont insolubles dans l'eau) ➔ donc leur récepteur est nucléaire.*
- *Dérivent du même noyau : Le Stérane = Gonane = cyclopentanoperhydrophénanthrène à 17 carbones.*
- ❖ *Le Stérane n'existe pas dans le corps humain ; il est toujours transformé en squalène puis en cholestérol.*
- *Sont toujours synthétisées à partir du cholestérol (27C).*
- ❖ Le cholestérol existe sous deux formes : Libre, et estérifiée en C3.
- *Etude des HS :*
  - ❖ *Pour étudier le métabolisme des HS, on se réfère toujours au cholestérol, duquel on enlève des C pour synthétiser des hormones stéroïdes, on rajoute des groupements...etc. (27 → 21 → 18 → 17C)*
  - ❖ *D'un point de vue structural, on commence toujours par le noyau Stérane (17 C) ; au quel on rajoute des groupements …etc.*
- *Sont de 5 classes (super familles) :*
  - *Glucocorticoïdes*
  - *Minéralocorticoides*
  - *Androgènes*
  - *Œstrogènes*
  - *Progestagènes*
- *Ont des structures différentes ➔ Fonctions TOTALEMENT différentes. (Mais la même structure basique).*
- *Ont 3 caractéristiques principales en commun :*

1. *Même filiation métabolique issue du cholestérol ➔Elles sont donc structuralement apparentées.*

   ➔ *Ces hormones ont des localisations différentes dans le corps, sachant qu'elles dérivent toutes du même précurseur, ceci est directement lié aux enzymes, qui sont répartis différemment dans le corps humain. Ce même principe s'applique sur les cellules ; une voie CYTOSOLIQUE veut dire que tous les enzymes qui y interviennent sont intracellulaires.*
2. *Sont des puissants messagers qui régulent de nombreuses et essentielles fonctions physiologiques.*
3. *Leurs récepteurs sont des récepteurs nucléaires jouant le rôle de facteur de transcription.*

   ➔ *C'est pour ça que les stéroïdes (médicaments) ne doivent être pris que pendant une courte période (ce sont des facteurs de transcription, donc ils ont accès direct à notre matériel génétique).*

I. Structure :

1. Structure de base et nomenclature :

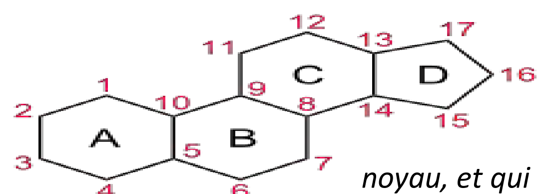
a. Précurseur :

C'est le noyau Stérane ou cyclopentanoperhydrophénanthrène.

Formé par l'adjonction de :

- ✓ *3 cycles A B C à 6C (= Hexane).*
- ✓ *Un cycle D à 5C (= Pentane).*

Faut mémoriser l'enchainement des atomes de carbone de ce



noyau, et qui

est comme suit :

C8 et C9 en Commun

- *Cycle A : C1 → C5 contre le sens des aiguilles.* — *C 5 et C 10 en commun.*
- *Cycle B : C6 → C10 contre le sens des aiguilles.*
- *Cycle C : C11 → C14 dans le sens des aiguilles.* — *C 13 et C 14 en commun.*
- *Cycle D : C15 → C17 contre le sens des aiguilles.*

Il possède donc 6 C asymétriques (5 ; 10 ; 8 ; 9 ; 13 et 14).

A partir de cette structure basique, il y a fixation de radicaux oxygéné (OH, CH3OH, CO…), chaines latérales (C et H pas plus) et désaturation (double liaison) pour former les différentes hormones.

b. Nomenclature :

Elle dérive du carbure correspondant, selon des règles systématiques convenues par l'union internationale de chimie pure et appliquée :

1) *Si le carbure comporte une double liaison → On indique avant le nom du carbure, sa position, en transformant la désinence ane en ène → Stérène.*
Si la double liaison se trouve entre C2 et C3 → Δ 2 Stérène.

⇨ *On ne trouve ces doubles liaisons que dans les cycles A et B :*
Le cycle A peut accepter jusqu'à 3, alors que le cycle B n'accepte qu'une seule double liaison entre C5 et C6.
Au cas où le cycle A n'a qu'1 seule double liaison, cette dernière est située obligatoirement entre C4 et C5 !

2) *On indique ensuite les fonctions oxygénées en mentionnant les numéros de C qui les portent dans l'ordre de numéro croissant :*

- *S'il comporte une fonction hydroxyle (OH) → On rajoute le préfixe HYDROXYL OU le suffixe OL (Alcool) → Hydroxystérène, Stérol, ou hydroxystérol (quand l'hormone possède plusieurs OH).*
- *S'il comporte une fonction cétone (C=O) → Préfixe OXO OU suffixe ONE → Stérone, Oxostérone.*

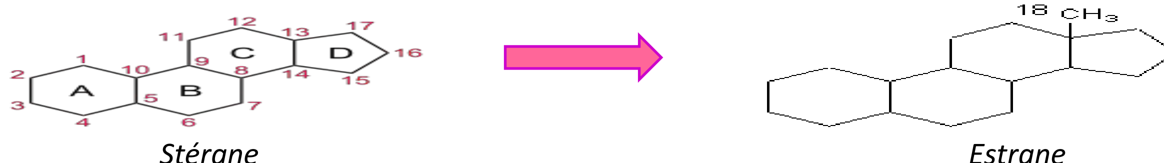
2. Classification et structure des hormones stéroïdes :

a. Classification officielle :

1. *Noyau Gonane ou Stérane (17C) ;*
2. *Noyau Estrane (18C) ; → Œstrogènes.*
3. *Noyau Androstane (19C) ; → Androgènes.*
4. *Noyau Prégnane (21C) ; → Progestérone, Cortisol, Aldostérone.*
5. *Noyau Cholane (24C) ; → Acides biliaires.*
6. *Noyau Cholestane (27C). → Cholestérol, Vitamine D.*

1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau Estrane :

Le noyau Estrane est de 18C, il est formé par l'addition d'un C au noyau Stérane (17C).
Ce C n° 18 est lié au C 13 :



Stérane — *Estrane*

> **Notez bien que :**
> L'addition d'un C au noyau de base ne doit jamais changer la numérotation basique des carbones de ce dernier. (Ex : le C 15 du Stérane est lui-même le C 15 de l'Esterane et le C15 du Cholestane…etc.)

Noyau Estrane	*Œstradiol E2*	*Œstrone E1*	*Œstriol E3*
	-Noyau aromatique (benzène). ***-Fonction hydroxyle (OH) en C3.*** ***-Fonction hydroxyle (OH) en C17.***	***-Noyau aromatique (benzène).*** ***-Fonction hydroxyle (OH) en C3.*** ***-Fonction cétone en C17.***	***-Noyau aromatique (benzène).*** ***-Fonction hydroxyle (OH) en C3.*** ***-Fonctions hydroxyle (OH) sur C16 et C17.***

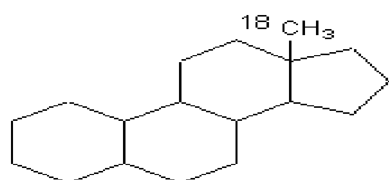
Les fonctions nécessaires à l'activité des œstrogènes sont :

1) ***Le noyau aromatique (benzène, par la présence des 3 doubles liaisons).***
2) ***La fonction hydroxyle (OH) en C3.***

→ Ne pas confondre benzène avec benzane !

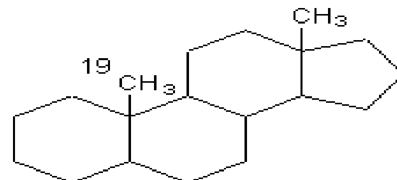
2. *Dérivés du noyau Androstane :*

*C'est un noyau de **19C**, on l'obtient en rajoutant un C au noyau Estrane ; Ce **C n° 19** se lie au **C10**.*



Estrane





Androstane

De ce noyau, dérivent les composés suivants :

Androstane	***Testostérone***	***Androstène-dione***	***DHEA***	***Sulfate DHEA***
	- Fonction cétone au C3. *- Double liaison C4-C5.* *- Fonction OH sur C17.*	*-Fonction cétone au C3.* *-Double liaison C4-C5.* *-Fonction cétone C17.*	*-Fonction OH au C3.* *-Double liaison C5-C6.* *-Fonction cétone C17.*	*-Fonction soufrée C3.* *-Double liaison C5-C6.* *-Fonction cétone C17.*

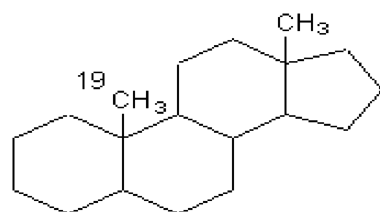
La Sulfate DHEA constitue la forme de réserve (= Forme inactive) ; c'est la forme de stockage des autres hormones (Testostérone, DHEA, androstène-dione) ; elle permet une conversion rapide et moins couteuse en énergie !

Fonctions nécessaires à l'activité des androgènes :

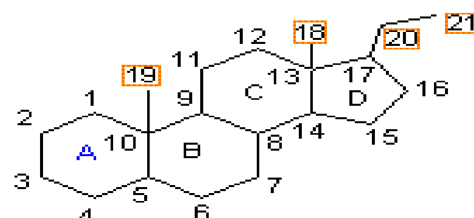
1) ***La fonction C=O en C3.***
2) ***La double liaison en C4-C5 (A) ou C5-C6 (B).***
3) ***Le noyau stéroïde.***

3. Hormones stéroïdes dérivées du noyau Prégnane :

Le noyau Prégnane est formé de 21 carbones, il est obtenu après addition de deux C au noyau Androstane. On rajoute d'abord le C20 au C17 ; puis le C21 au C20.



Androstane



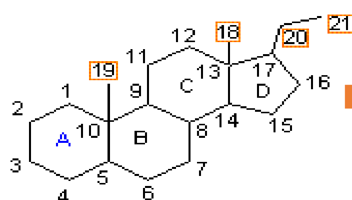
Prégnane

A partir de ce noyau se forment :

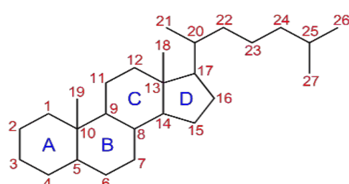
Prégnane	Cortisol	Cortisone	Aldostérone	Progestérone
	-Double liaison C4-C5. - Fonction C=O sur : C3 et C 20. - Fonction OH sur : **C11 ; C17** et C21	-Double liaison C4-C5. - Fonction C=O sur : C3 ; **C 11** et C20. - Fonction OH sur : C17 et C21.	-Double liaison C4-C5. - Fonction C=O sur : C3 ; **C18** et C20. - Fonction OH sur : C11 et C21.	-Double liaison C4-C5. -Fonction C=O sur : C3 et C20.

4. Dérivés du noyau Cholestane :

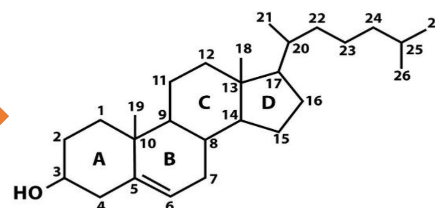
Ce noyau est composé de 27 C, il est formé par l'addition de 7C (commençant par C22) au C20 du Prégnane.



Prégnane



Cholestane



Cholestérol

Le Cholestane subit les modifications suivantes pour donner le cholestérol :

- ✓ *Double liaison C5 -C6*
- ✓ *Fonction OH sur C3.*

II. Biosynthèse (Stéroïdogenèse) :

On a 3 grands groupes d'hormones stéroïdes :

1) *Hormones sexuelles de nature stéroïde :*
   - ❖ *Androgènes C19*
   - ❖ *Œstrogènes C18*
   - ❖ *Progestagènes C21*
2) *Glucocorticoïdes C21 ;*
3) *Minéralocorticoides C21.*

1. ***Lieu de synthèse :***

Leurs principaux sites de production sont :

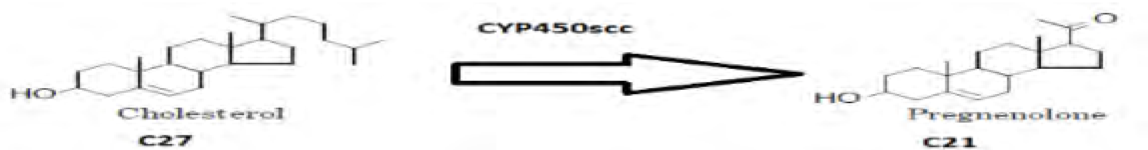
1) *Testicules*
2) *Ovaires*
3) *Corticosurrénale :*
    - *Zone glomérulée*
    - *Zone fasciculée* } *à spécifité enzymatique.*
    - *Zone réticulée*

Il y a aussi : le cerveau ; le placenta …

2. ***Etape commune :***

→ Biosynthèse de la Prégnénolone (C21) :

- *Comme le cholestérol possède 27C, l'utiliser à chaque fois comme précurseur pour la synthèse des HS qui ne possèdent que 21C au max serait à la fois lent, compliqué, et surtout couteux en énergie ; il est donc nécessaire d'utiliser un intermédiaire dont le nombre de C est réduit et qui pourrai se déplacer facilement dans l'organisme ; Cet intermédiaire est : **Le Prégnénolone**.*





CoE : 3 O2 + 3 NADPH,H + → 4H2O + 3NADP

- *C'est une réaction **Irréversible** et **commune** à toutes les hormones stéroïdes.*
- *Cette étape constitue le siège majeur de la régulation de la stéroïdogenèse.*

La CYP450 scc ou Cholestérol desmolase :

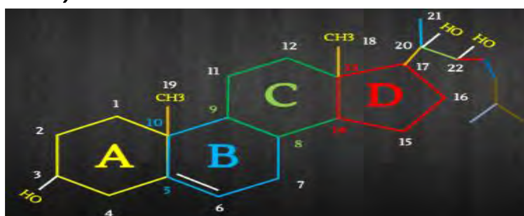
- *Elle se trouve dans le cortex surrénalien, la thèque interne de l'ovaire, les cellules de Leydig des testicules et dans les cellules gliales du cerveau ; c'est une enzyme ubiquitaire.*
- *Se situe dans la membrane **interne de la mitochondrie**.*
- *Elle a 3 activités (c'est donc un complexe enzymatique) :*

  2 hydroxylases : [20 Hydroxylase ; 22 Hydroxylase] ; Et 1 desmolase : 20-22 desmolase.

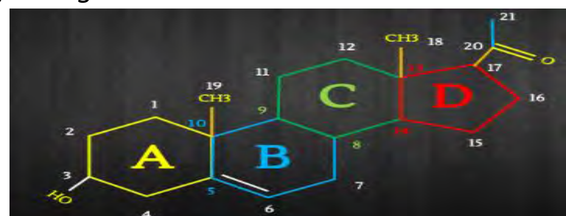
- *Mode d'action :*

  Agit en deux 2 étapes :

1)Hydroxylation du cholestérol en C20 et C22



2) Clivage de la chaine latérale entre C20 et C22



3. ***Origine et adressage du cholestérol :***

A) - Origine :

1- *Cholestérol hépatique (95%) : transporté par les LDL et HDL.*

⇨ *LDL transporte le cholestérol du foie vers les tissus (même s'ils n'ont en pas besoin), et l'HDL récupère l'excès de cholestérol de ces tissus pour le renvoyer au foie.*

2- *Cholestérol du stock intracellulaire (5%) : Se trouve sous forme estérifié dans les gouttelettes lipidiques.*

   *Il subit donc l'action de **l'Hormone Sensitive Lipase HSL** cytosolique pour devenir cholestérol libre.*

3- *Cholestérol provenant de la synthèse de NOVO des tissus stéroidogènes (< 1% = négligeable).*

⇨ *Ce Cholestérol est adressé aux mitochondries pour subir l'action des CYP45 qui le transforment en Prégnolone → **La première étape de la stéroïdogenèse est donc MITOCHONDRIALE**.*

B) - Adressage vers la mitochondrie : *2 voies sont proposées (selon que le cholestérol vienne du RE ou du cytoplasme) :*

Voie non vésiculaire (voie majeure)

*Le cholestérol libre est nocif, s'il s'oxyde Il fragilise les vaisseaux sanguins ; du coup une fois libre dans le cytoplasme, il se lie à des transporteurs : **Lipids Binding Proteins** dont les plus importants sont les **Sterol Carrier Protein 2 (SCP2)** qui le livrent aux mitochondries.*

Il est facile de franchir la membrane externe de la mitochondrie, mais pour traverser l'interne Il faut une translocase spécifique qui est la CYP45.
Donc → Le cholestérol rentre obligatoirement dans la mitochondrie sous forme de Prégnénolone.

voie vésiculaire (voie mineure)

*- Le cholestérol du RE : est transporté à la mitochondrie soit à travers l'appareil de golgi duquel il migre grâce à une protéine d'adressage **PAP7**, soit passivement, par passage direct du RE vers la mitochondrie.*

*- Le cholestérol des endosomes et lysosomes : Les LDL se lient au LDL récepteurs et sont internalisés, le contenu des LDL dont le cholestérol passe dans le système endosomal et est transporté vers la membrane externe de la mitochondrie grâce aux **MLN-64** qui sont des protéines à domaine START.*

C) Traversée de la membrane mitochondriale :

- ✓ *Mb Externe : Protège la mitochondrie contre les agressions, le cholestérol la traverse facilement grâce à ces deux protéines :*
  - ❖ *La TSPO une translocase (Peripheral Benzodiazépine receptor)*
  - ❖ *La VDAC un canal anionique voltage dépendant.*
- ✓ *Mb Interne : Sa traversée est régulée. Le cholestérol la franchi grâce à l'ANT (Adenine Nucleotide Transporter) ; il rentre dans la matrice mitochondriale sous forme de prégnolone.*

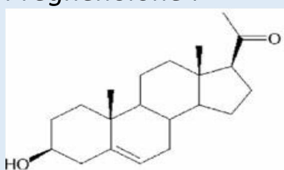
D) Différents types de réactions que subit le prégnolone :

i. *Isomérisation : catalysée par la Δ 4-5 Isomérase ; elle permet l'isomérisation de la double liaison (C5C6 devient C4C5).*
ii. *Hydroxylation : Catalysée par des Hydroxylases, en présence d'O2, NADPH, H+.*
iii. *Coupure de liaison C-C : par des lyases.*

Question : Pourquoi le cholestérol est transporté du RE vers la mitochondrie ?
→ C'est l'endroit où se trouve l'enzyme, NADPH, H+ et O2.
Une fois transformé, le Prégnénolone quitte OBLIGATOIREMENT la mitochondrie pour aller au RE → La stéroidogenèse se déroule entre le RE et la mitochondrie SEULEMENT.

E) Biosynthèse des Minéralocorticoides (L'aldostérone) :

A lieu essentiellement dans la zone glomérulée de la corticosurrénale
*Commence à partir du cholestérol, et est faite de 5 étapes **irréversibles** :*

1	*Formation du Prégnénolone :* 	*Cholestérol → Prégnénolone* *3 NADPH,H+ + 3O2 → 4 H2O + 3 NADP* *Enzyme : **Cholestérol Desmolase.*** *(Voir avant ☺)*	*Mitochondrie*

2	Progestérone :	Prégnénolone → Progestérone NADP+ NADPH,H+ Enzyme : **3 Beta HSD** (Hydroxy Stéroïd Déshydrogénase) Complexe enzymatique, formé de : Déshydrogénase : (C3 : OH → C=O) Isomérase : Double liaison C5C6 → C4C5	Elle a deux iso-formes : Type 1 : Peau, placenta, glande mammaire, cerveau (cellules gliales) Type 2 : Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellules de Leydig du testicule.	REL
3	Desoxycorticostérone	Progestérone → Desoxycorticostérone NADPH,H+ + O2 NADP+ + H2O **21- Hydroxylase** CYP450-21/ CYP21A2 Localisée dans : Zone glomérulaire et fasciculée.		REL
4	Corticostérone :	Desoxycorticostérone → Corticostérone NADPH,H+ + O2 NADP+ H2O **11 beta-Hydroxylase** CYP11-Beta/CYP11B1 Localisée dans la zone glomérulaire et fasciculée.		Mitochondrie
5	Aldostérone :	Corticostérone → Aldostérone O2 + NADPH,H+ H2O + NADP+ **18-HYDROXYLASE** CYP450/ CYP11B2/ Aldostérone synthase Localisée dans : la zone glomérulaire.		Mitochondrie

F) Biosynthèse des Glucocorticoïdes :
- 95% Cortisol
- 5% Cortisone (OH du cortisol réduit)
- <1% Desoxycortisol (Sans OH du cortisol)

La biosynthèse du cortisol a lieu essentiellement dans la zone fasciculée de la corticosurrénale.
Peut emprunter deux voies qui ne diffèrent qu'au niveau de la réaction n°2 qui peut être :
Soit : Prégnénolone → 17-hydroxypregnenolone qui sera transformé en **17 a Hydroxy progestérone.**
Soit : Prégnénolone → Progestérone qui deviendra par la suite **17 a hydroxy progestérone.**

1	Formation du Prégnénolone :	Cholestérol → Prégnénolone 3 NADPH,H+ + O2 4 H2O + 3 NADP Enzyme : **Cholestérol Desmolase.** (Voir avant ☺☺)		MITOCHONDRIE
2	Soit : 17 a hydroxy Prégnénolone	Prégnénolone → 17 a Hydroxy Prégnénolone O2 + NADPH,H+ H2O + NADP **17 hydroxylase/ CYP450 C17a / CYP17A1** Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig du testicule, cellules gliales du cerveau.		REL
2	Soit Progestérone :	Prégnénolone → Progestérone NADP+ NADPH,H+ Enzyme : **3 Beta HSD** (Hydroxy Stéroïd Déshydrogénase) Complexe enzymatique, formé de : Déshydrogénase : (C3 : OH → C=O) Isomérase : C5C6 → C4C5	Elle a deux iso-formes : Type 1 : Peau, placenta, glande mammaire, cerveau (cellules gliales) Type 2 : Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellules de Leydig du testicule.	REL

3	*17 a Hydroxy progestérone* *Obtenu dans ces deux cas :* *C'est donc un carrefour métabolique.*	***Soit :*** *Progestérone → 17 a hydroxy progestérone* *O2 + NADPH,H+ H2O + NADP* ***17 hydroxylase/CYP450 C17a/ CYP17A1*** *Soit: 17 a hydroxy Prégnénolone → 17 a hydroxy progestérone* *NADP+ NAPH,H+* ***3 beta HSD :*** *OH du C3 → Cétone.* *Isomérisation de la double liaison : C5C6 en C454*	*REL*
4	*11-Desoxycortisol :*	*17 a hydroxy progestérone → 11-Desoxycortisol* *O2 + NADPH, H+ H2O + NADP+* ***21-Hydroxylase/ CYP450/ CYP21A2*** *Zone fasciculée et glomérulée*	*REL*
5	*Cortisol :*	*11- Desoxycortisol → Cortisol* *O2 + NADPH,H+ H2O + NADP+* ***11 beta- Hydroxylase/ CYP11B1/ CYP450-11beta*** *Zone fasciculée et glomérulée*	*Mitochondrie*

G) *Biosynthèse des hormones sexuelles :*

- *Androgènes C19 :*
  - ✓ *DHEA, DHEA -S.*
  - ✓ *Androstène-dione, androstenediol*
  - ✓ *Testostérone, Dihydrotestostérone*
- *Œstrogènes C18 (œstrone, œstrone sulfate, œstradiol, Œstriol)*
- *Progestérone C21.*

A lieu dans :

- ❖ *Ovaire (les cellules de la thèque interne, les cellules de la granulosa)*
- ❖ *Testicule (les cellules Leydig, les cellules de Sertoli)*
- ❖ *Zone réticulée de la corticosurrénale : pour les 2 sexes*
- ❖ *Placenta*

1. ***Les androgènes surrénaliens :*** *(zone réticulée du cortex)*

1	*17 a hydroxy Prégnénolone*	*Prégnénolone → 17 a Hydroxy Prégnénolone* *O2 + NADPH,H+ H2O + NADP* ***17 hydroxylase/ CYP450 C17a / CYP17A1*** *Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig du testicule, cellules gliales du cerveau.*	***REL***
2	*DHEA* *(déshydroépiandrostérone)*	*17 a Hydroxy Prégnénolone → DHEA* *Acetaldéhyde* ***17-20 Lyase*** *Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig du testicule, cellules gliales du cerveau.*	***REL***
3	*Δ4 Androstènedione*	*DHEA → Δ4 Androstènedione* *NADP+ NADPH,H+* ***3 Beta HSD***	***REL***
4	*Testostérone*	*Δ4 Androstènedione → Testosterone* *NADPH,H+ NADP+* ***17 Beta HSD***	***REL***

2. ***Androgènes testiculaires :*** *(cellules de Leydig du tissu interstitiel)*

1	Progestérone :	Prégnénolone (NADP+) → Progestérone (NADPH,H+) **3 beta HSD**	REL
2	17 a hydroxy Progestérone	Progestérone (O2 + NADPH,H+) → 17 a hydroxy progestérone (H2O + NADP) **17 hydroxylase/CYP450 C17a/ CYP17A1**	
3	Δ4 Androstène-dione	Progestérone → Δ4 Androstène-dione Acetaldehyde **17-20 Lyase**	
4	Testostérone	Δ4 Androstène-dione (NADPH,H+) → Testostérone (NADP+) **17 beta HSD**	

3. ***Œstrogènes :***

- *Chez la femme : ovaires (commence dans la thèque interne et se termine dans la granulosa), corps jaune et le placenta après le 3e mois.*
- *Chez l'homme : dans les cellules de Leydig des testicules.*

➢ *La biosynthèse des œstrogènes chez la femme = étapes de la biosynthèse des androgènes **testiculaires** + transformation de la testostérone en E2 (œstradiol) ; c'est ce qui fait que la quantité de testostérone chez la femme est toujours minimale ; si cette conversion ne se fait pas, il y aura augmentation du taux de testostérone, et par conséquent l'apparition des comportements de l'homme chez la femme.*

5	L'œstradiol(E2) :	Testostérone → Œstradiol (E2) **10 -19 lyase + Aromatase** Dans la granulosa des follicules ovariens.	REL

➢ *Sinon, il est possible de synthétiser l'œstrone (E1) directement à partir du Δ4 Androstène-dione (donc à partir de la 3e réaction de biosynthèse des androgènes testiculaires), et puis convertir ce E1 en E2, comme suit :*

4	L'œstrone (E1) :	Δ4 Androstène-dione → Œstrone E1 **10-19 Lyase + aromatase**	REL
5	L'œstradiol(E2) :	Œstrone E1 → Œstradiol E2 **17 Beta HSD**	

➢ *Au cours de la grossesse, le placenta devient la source principale d'œstrogènes, leur origine ovarienne étant négligeable :*

- *Il synthétise la 17 beta œstradiol à partir de la DHEA d'origine corticosurrénalienne maternelle.*
- *Il produit l'Œstriol (E3) qui est l'hormone propre du placenta.*

H) *Transport des hormones stéroïdes :*

Les stéroïdes sont de nature non protéique donc ils doivent être transportés par des transporteurs protéiques afin de les rendre hydrosolubles :

a) *L'**aldostérone** est faiblement associée à :*
   - *l'albumine (60%) ;*
   - *CBG (20%) (cortisol binding protein) = Transcortine.*

La CBG a une plus grande affinité au cortisol qu'à l'aldostérone, et donc sa liaison à l'aldostérone est grande quand Le taux de cortisol est bas.

b) *Le **cortisol** : 5% sous forme libre ; 90% lié à la Transcortine CBG, ou à l'albumine.*

Remarques : (Important !)

- ✓ *La progestérone est un précurseur dans la corticosurrénale et une hormone dans les ovaires et testicules ; chez la femme elle est essentiellement synthétisée dans les ovaires (corps jaune) et dans le placenta.*
- ✓ *L'aromatase est une enzyme qui rajoute des doubles liaisons jusqu'à obtention d'un cycle aromatique.*
- ✓ *Pour diminuer le nombre de C d'un composé, on fait appel soit à une desmolase, ou à une lyase ; la différence entre les deux est que la desmolase a besoin de 2 hydroxylations préalables.*
- ✓ *Si le OH est localisé en bas d'un cycle il est en position alpha, si en haut, il est en position Beta.*
- ✓ *Il n'y a pas de contact entre les zones du cortex surrénalien, une zone n'utilise jamais le prégnénolone des zones voisines, et chaque zone est responsable d'une voie métabolique précise.*
- ✓ *Si la voie passe par le prégnénolone ➔ il n'y a pas de délocalisation de la double liaison.*
- ✓ *La plus grande partie de la DHEA est sulfaté au niveau du OH C3, moitié dans la corticosurrénale, moitié dans le foie, grâce à l'enzyme : **Sulfotransferase**.*

  La S-DHEA est hydrosoluble, c'est la forme circulante prépondérante (inactive).
  Le sulfate provient des AA soufrés : méthionine / cystéine.
  *L'activation de la S-DHEA est possible à l'aide de la **sulfo-transférase** qui libère le souffre de la DHEA.*
- ✓ *Les izoenzymes sont des enzymes qui ont le même site actif, et donc catalysent la même réaction mais dans des localisations différentes, en dehors de leurs sites actifs ces enzymes ont des structures différentes, et donc des propriétés bien distinctes ; ex : La phosphatase alcaline PAL existe sous 4 formes, dont le type 1 est thermorésistant, les 3 autres ne le sont pas.*
- ✓ *Il y a toujours une voie métabolique majeure et une autre mineure : une voie majeure dans un lieu x est obligatoirement mineure dans un autre ; ex : concernant la biosynthèse de la testostérone : la voie majeure dans la corticosurrénale est mineure dans les testicules.*
- ✓ *La réduction de la fonction OH* donne une fonction *C=O et l'oxydation de la fonction C=O* donne *OH.*
- ✓ *La **3 beta hydroxylase** est un complexe enzymatique composé de déshydrogénases et d'isomérase, alors que la 17 beta hydroxylase n'est qu'une déshydrogénase.*
- ✓ *La testostérone chez la femme est originaire de la corticosurrénale.*
- ✓ *La testostérone est une pro hormone convertie en un androgène plus puissant par la **5 a réductase** en DiHydroTestosterone dans les testicules et le foie. (Par perte de la double liaison C4C5)*
- ✓ *Les œstrogènes sont très importants, c'est ces hormones qui provoque l'apparition des signes sexuels primaires du fœtus, la testostérone quant à elle provoque l'apparition des signes sexuels secondaires.*
- ✓ *Pour garder l'équilibre œstrogénique pendant la grossesse, le cholestérol est en taux augmentés dans le corps de la maman, car c'est la source d'hormones ! ➔ Cette hypercholestérolémie est donc provisoire et physiologiquement NORMALE.*
- ✓ *La CBG est une a 1 globuline synthétisée par le foie ; elle est spécifique de tout hormone à 21C ; son affinité : Progestérone > Cortisol > Aldostérone.*
- ✓ *Il y a des variations nycthémérales de la cortisolémie (rythme circadien) : Les taux sont élevés le matin (07h) et bas la nuit.*
- ✓ *Le stress → Etat d'Hyperglycémie et non pas le contraire.*
- ✓ *La Sex Hormone Binding Globulin (SHBG ou SBP) lie fortement par ordre décroissant d'affinité : la DHT, la testostérone, E2.*

III. Catabolisme :

*Comme les hormones stéroïdes sont des molécules insolubles dans l'eau, il faut d'abord les rendre solubles pour pouvoir les excréter dans les urines qui est leur voie d'excrétion principale, ce qui est possible grâce au catabolisme hépatique, ces hormones vont subir des réactions d'oxydo-réduction d'une part et/ou glyco-**conjugaison** d'une autre part au niveau du **foie**, et deviennent des dérivés d'hormones (pouvant être actifs ou pas) **hydrophiles** et donc capables d'être éliminées dans les urines.*
Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h, présente l'avantage de mesurer la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nycthémère.

Aldostérone :

L'excrétion des métabolites est presqu'exclusivement urinaire avec :

- *0,5% d'aldostérone libre*

- *10% de 18oxy aldostérone* ← *Inactives*
- *40% de tétrahydroaldostérone (double liaison éliminée → Molécule soluble)*

Cortisol :

*Dans le foie, le cortisol est transformé par une **11β déshydrogénase** en cortisone (réaction réversible).*
Ce produit est d'activité biologique pratiquement égale à celle du cortisol.
Les 2 hormones, cortisol et cortisone subissent ensuite les mêmes hydrogénations
*1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre = cortisol libre urinaire (**CLU**) → Ce CLU est stable (préférable pour le dosage).*

IV. Régulation/action/récepteurs :

1) Les Minéralocorticoides : (Aldostérone)

1.régulation :

*Le récepteur d'aldostérone est localisé dans le TCD cortical du néphron. (Tube contourné distal **cortical**)*
Elle permet le maintien du capital hydro sodé et donc sa régulation.
La régulation de l'équilibre hydro sodé implique la régulation de la pression artérielle ; cette dernière est contrôlable par :
- ADH (régule les mouvements de Na+)
- ANF Facteur natriurétique hormone (régule les mouvements d'H2O),
*-**Aldostérone** (régule les mouvements d'H2O et de NA+ en même temps).*
Les mouvements de l'eau et du Na+ se suivent, sauf dans les cas pathologiques.
La synthèse de l'aldostérone est sous le contrôle de la kaliémie, et surtout du système rénine-angiotensine :

Système rénine-angiotensine :

*La rénine est une enzyme protéolytique **rénal**, secrétée dans l'artère afférente par l'appareil juxtaglomérulaire du néphron en réponse à une :*

1. *Hypovolémie.*

- ***Ce n'est pas la même chose avec l'hypotension, toute hypovolémie est accompagnée d'hypotension, mais le contraire n'est pas toujours juste.** (= Si on a une hypotension sans hypovolémie ; l'aldostérone n'intervient pas).*

2. *Diminution de la concentration du Na+.*
3. *La stimulation des fibres nerveuses sympathiques.*

La rénine :

*Elle hydrolyse les protéines angiotensinogènes secrétées par le **foie** pour donner l'angiotensine 1 (pro-hormone inactive) ; cet angiotensine 1 est transformé en angiotensine 2 active sous l'action de l'ECA.*

- *L'ECA = Enzyme de conversion d'Angiotensine ; est ubiquitaire, et seule l'iso-enzyme pulmonaire est active.*

La rénine agit comme suit :
Effet précoce : Elle cause une vasoconstriction.
Effet tardif : Stimulation de la glomérulée surrénalienne → Synthèse d'Aldostérone.

- ***Toute hormone possède des effets précoces et d'autres tardifs.***

2. action de l'aldostérone :

*Elle agit comme un facteur de transcription (car le récepteur est nucléaire) qui active la transcription d'une **enzyme sérine /Thréonine kinase (Sgk1)** qui accélère la transcription du **canal Na+ apical**, et favorise son expression sur la membrane apicale. → **L'aldostérone stimule la transcription d'un Canal sodium apical. (Action précoce)***

*L'entrée du NA+ par ce canal sodique apical, fait baisser la concentration du NA+ dans le milieu extracellulaire (urines) ; pour tamponner ce dernier, **l'aldostérone stimule l'expression d'un canal potassique apical** qui permet l'excrétion du K+ (vers les urines) → **Effet hypokaliémique** (diminue la concentration du K+ dans le sang).*

- *Ce K+ qu'excrète le canal potassique apical provient de la circulation sanguine, et donc il doit d'abord rentrer dans la cellule tubulaire, ceci est possible grâce à la **pompe Na+/K+ ATPase baso-latérale** → **la transcription de cette pompe est aussi activée par l'aldostérone.***

3. récepteur :

*R nucléaire ; Homodimère qui se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses **Minéralocorticoid Responsive Elements** .*

- *Le récepteur est sous forme dimérisée (dupliquée) = 2 récepteurs → Amplification de la voie de signalisation. (2 voies de signalisations identiques pour une seule molécule).*

⇨ *La sécrétion de l'aldostérone en grandes quantités ne freine pas le système rénine-angiotensine ➔ Il n'y pas de feedback négatif ; car l'aldostérone est secrétée dans les cas pathologiques, sa sécrétion ne diminue que si le problème est réglé :3 !*

4. Les glucocorticoïdes : (cortisol)

1.régulation :

La synthèse du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire.

Hypothalamus → CRH → Antéhypophyse → ACTH → Corticosurrénale (fasciculée) → Cortisol.

Feedback négatif

Le rétrocontrôle se fait principalement par répression de l'expression du gène de la CRH.

Remarque :

L'ACTH peut stimuler la zone glomérulée aussi ➔ rétention sodée. (Action mineure, 10%) ; l'action majeure de l'ACTH est la stimulation de la zone fasciculée (80%).

La synthèse du cortisol suit un rythme circadien, et sa sécrétion obéit au rythme nycthéméral : maximum 6h et 9h juste avant le réveil ; il existe aussi un pic moins fort de 15h et 17h.

2. action :

Métabolique, stimulant :

La protéolyse musculaire ; La lipolyse adipocytaire ; La néoglucogenèse et la glycogénogenèse.

Rq : les 5 hormones hyperglycémiantes : Glucagon, TSH, Cortisol, GH, Adrénaline.

Hydro électrolytique :

- *La composante Minéralocorticoïde, entraine une rétention sodée (excès de sodium stocké dans le tissu conjonctif du derme, il y a stockage d'H_2O également ➔ Infiltration hydrique).*

Effets Osseux :

- *Il stimule la résorption osseuse, entrainant une hypercalcémie.*

Il y a un équilibre entre l'ostéoformation (à l'aide d'ostéoblastes) et l'ostéorésorption (grâce aux ostéoclastes) ; ce dernier peut être rompu par le cortisol ou les œstrogènes, et maintenu par la PTH.

(Remarque : ménopause = équilibre rompu = ostéorésorption plus qu'ostéoformation car il y a excès d'œstrogènes).

Anti inflammatoire, antiallergique et immunosuppresseur.

3. récepteur :

NR ; Homodimère qui se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Glucocorticoid Responsive Elements.

5. Les androgènes :

1.régulation :

Les androgènes surrénaliens n'ont pas de récepteurs propres, ne sont que des précurseurs (pro-hormones) de la testostérone.

La Dihydrotestostérone permet :

- *Différenciation sexuelle et la reproduction chez l'homme.*
- *La croissance et la maturation chez la femme.*

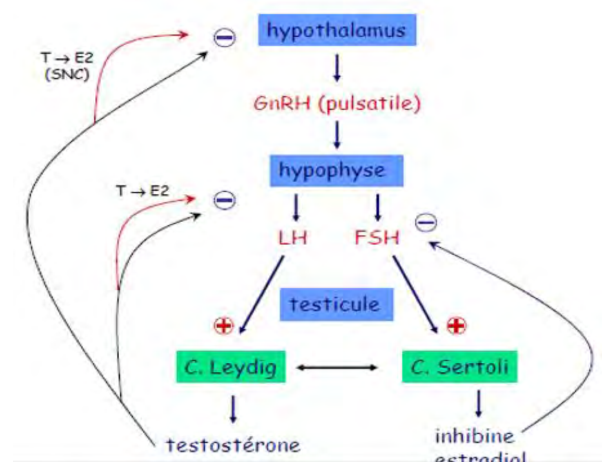
Les testicules assurent deux fonctions complémentaires :

- *Endocrine : production de la testostérone (cellule de Leydig).*
- *Exocrine : spermatogénèse (cellule de Sertoli et cellule germinale).*

Rq : la testostérone assure la synthèse des SPZ, alors que les œstrogènes permettent leur maturation (= mobilité des SPZ).

Ces deux fonctions sont contrôlées par :

- *LH : agit sur les cellules de Leydig, augmente l'activité de P450scc.*
- *FSH : Agit sur les cellules de Sertoli, augmente la sécrétion de l'ABP = Androgen binding protein =transporteur faisant partie de la famille des sex hormone binding protein ; il transporte la testostérone des cellules de Leydig aux cellules de Sertoli dans les tubes séminifères (lieu de la spermatogenèse).*
- *Feedback négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, au cas où la testostérone est en surplus.*



2. action :

Structures internes :

La testostérone permet la détermination le sexe de l'embryon ; deux cas peuvent se présenter :
Si c'est elle qui l'emporte il y aura développement des canaux de Wolf ➔ embryon de sexe masculin.
Si c'est le facteur Antimüllérien (AMH ; non stéroïdien) qui l'emporte ➔ Dégénérescence des canaux de Wolf ➔ embryon de sexe féminin. ➔ ***Durant cette période la testostérone est considérée comme hormone.***

Structures externes : *la Dihydrotestostérone permet :*

- *Allongement du Pénis ; (clitoris chez la femme).*
- *Fermeture du sinus urogénital (vulve).*
- *Formation du scrotum et descente des testicules.*
- **Cryptorchidie : Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum.**
- *Maturation de la prostate.*

Autres fonctions de la testostérone embryologiques et post embryologiques :

- *Stimulation de la spermatogenèse*
- *Développement des caractères sexuels primaires (appareil génital), différenciation sexe du cerveau et libido (homme et femme).*
- *Croissance et arrêt de la croissance*

3. récepteur :

Les récepteurs des androgènes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Androgen Responsive Elements.

6. Les œstrogènes/ Progestérone :

1.régulation :

Actions des œstrogènes :

- *Différenciation sexuelle et reproduction (femme)*
- *Croissance et maturation (homme et femme)*

hypothalamus
GnRH (pulsatile)
hypophyse
LH
FSH
follicule ovarien
thèque interne
granulosa
androgènes
aromatase
estrogènes
inhibine
progesterone
rétrocontrôle négatif en phase folliculaire
rétrocontrôle positif en préovulatoire
rétrocontrôle négatif en phase lutéale

Leur synthèse est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire :

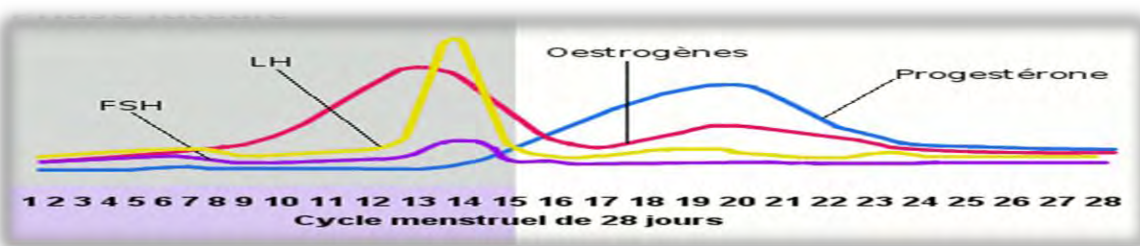
Actions de la LH :

Elle stimule l'expression et l'activité des ***CYP450 scc, CYP450 C17a*** *(effets lents) de la* ***thèque interne*** *pour* ***la synthèse de testostérone****, et leur fourni les substrats (= cholestérol) comme suit :*
Elle ***transporte le cholestérol vers la mitochondrie*** *(effet rapide) ; mais si ce dernier n'est pas en quantités suffisantes à l'intérieur de la cellule ; la* ***LH agit sur les R-LDL*** *en favorisant leur expression sur la membrane cellulaire pour capter le cholestérol.*

Actions de la FSH : *Stimule l'expression et l'activité de la* ***CYP450 aromatase*** *et* ***lyase*** *au niveau de la* ***granulosa, pour la synthèse des œstrogènes.***

- *Basses et moyennes concentrations d'œstrogène → Feedback négatif.*
- *Hautes concentrations d'œstrogène → Feedback POSITIF !*

2. Cycle menstruel :



Durée moyenne = 28 jours.
<24 ➔ cycle court
>34 ➔ cycle lent.

⇨ ***La concentration des récepteurs de la LH (LHR) et de la FSH (FSHR) varie au cours du cycle.***

*1- **Phase folliculaire** : 1e → 10e jour*

LH-R thèque interne et FSH-R granulosa ➔ Synthèse d'œstrogènes (car : Desmolase + aromatase + lyase activées).

Première moitié de la phase :

E2 bas/ Hypersécrétion de GnRH, FSH, LH / ***LHR thèque interne*** ***et*** ***FSHR granulosa***

Explication : *Les œstrogènes en faibles/moyennes doses → Feedback négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse → ralentissement de la sécrétion d'FSH/LH → Pour la maturation du follicule.*

Seconde moitié :

Augmentation de la synthèse de l'œstradiol et augmentation du FSHR granulosa (plus sensible) + FBP sur GnRH, LH.

Explication : *Une fois l'ovule formé, il y a hypersécrétion d'œstrogènes → Feedback positif sur l'hypothalamus et l'hypophyse → Augmentation de GnRH → Pic FSH et LH → Ovulation (expulsion de l'ovule).*

Rq : Le pic de LH doit toujours être supérieur à celui du FSH, si ce n'est pas le cas, il s'agit d'une dystrophie ovarienne.

2- ***Phase ovulatoire :*** *11e – 15e jour.*

3- ***Phase lutéinique :*** *16e – 28e jour.*

Après l'ovulation, le follicule ne contient que :

- ✓ *Thèque interne avec peu de LH-R : se transforme en corps jaune (lutéinisation) ; ce dernier est riche en LH-R et pauvre en FSH-R → Synthèse de progestérone. (pour la nidation)*
- ✓ *Quelques cellules de granulosa ; exprimant le LH-R → Synthèse d'œstrogènes.*
- ⇨ *Au cas où il y a fécondation → LH toujours élevé. Rq : La période de fécondation varie (10e – 22e jour).*
- ⇨ Dans le cas contraire :

Pic de progestérone → **FeedBack Négatif** sur l'hypothalamus et hypophyse → baisse de GnHR et1 de LH → Effondrement de l'œstrogène et progestérone → Apoptose des cellules de l'endomètre → Elimination par menstruation.

3. récepteurs :

R nucléaires ; Homodimères qui se fixent à l'ADN au niveau des éléments de réponses Estrogene Responsive Elements (pour oestrogènes) et Progesteron Respensive Elements pour la progestérone.

.

V. Neuro-stéroïdes :

- *Appelés aussi stéroïdes neuroactif = H stéroïdes soit synthétisées de novo au niveau du cerveau (cellules gliales+++, neurones) soit issues de la circulation sanguine et subissent des conversions au niveau du cerveau.*
- *Ils modifient le fonctionnement neuronal :*
  - *Soit grâce à des canaux ioniques ligands dépendants ou autres récepteur exprimés à la surface cellulaire*
  - *Soit par modification de l'expression génique grâce à des récepteurs nucléaires.*
- *Les principales enzymes intervenant dans la synthèse des neurosteroides sont :*
  - *Sulfotransferase et sulfatasse*
  - *3-α HSD (hydroxy stéroïde déshydrogénase)*
  - *5-α réductase et 5-β réductase*
- *Ils différent des hormones stéroïdes par ces 3 caractéristiques : généralement sulfatés, réduits et ont plus de OH.*
- ***Neurosteroides inhibiteurs :***

les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la progesterone	**3α,5α- tetrahydroprogesterone (Allopregnanolone)**
	3α,5β- tetrahydroprogesterone (pregnanolone)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la deoxycorticosterone	**3α,5α- tetrahydrodesoxycorticosterone (allotetraDOC)**
	3α,5β- tetrahydrodesoxycorticosterone (tetraDOC)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la dehydroepiandrosterone (DHEA)	**3α, 5α- androsterone**
	3α,5β-androsterone
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la testosterone	**3α, 5α-androstanol**
	3α,5β-androstanol

- ***Neurosteroides activateurs :***

L'ester sulfate de la pregnenolone	**PREGNENOLONE S**
L'ester sulfate du DHEA	**DHEAS**
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- du cortisol	**3α,5α-reduced cortisol**
	3α,5β-reduced cortisol

Chahla. B